

HARNKALLIKREIN - AUSSCHIEDUNG
IN DER SCHWANGERSCHAFT
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER EPH - GESTOSE

OTTO PETERS

1901

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Aus der Frauenklinik
im Klinikum Großhadern
der Ludwig Maximilians-Universität
München

Direktor: Prof. Dr. K. Richter

Harnkallikrein-Ausscheidung in der Schwanger-
schaft unter besonderer Berücksichtigung
der EPH - Gestose

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Otto Peters

aus

Grafring

1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. K. Richter

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 10.3.1981



Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet

	Seite
1. Einleitung	
1.1. Definition des Begriffs EPH-Gestose	1
1.2. Einteilung der Gestosen	1
1.3. Klinik der EPH-Gestose	2
1.4. Gestose-Index	3
1.5. Prädisponierende Faktoren	4
1.6. Häufigkeit der EPH-Gestose	4
1.7. Mortalität und Morbidität	5
1.8. Morphologische Veränderungen bei EPH-Gestose	5
1.9. Funktionelle Veränderungen bei EPH-Gestose	6
1.10. Ätiologie bzw. Pathogenese der EPH-Gestose	7
2. Ziel der Arbeit	11
3. Das renale Kallikrein-Kinin-System	
3.1. Die Entdeckung des Kallikreins	13
3.2. Vorkommen des Kallikreins	13
3.3. Pharmakologische Wirkung des Kallikrein-Kinin-Systems	15
3.4. Harnkallikreinausscheidung	15
3.5. Kallikrein und Nierenfunktion	15
3.6. Kallikrein und Hochdruck	18
4. Methodik	
4.1. Patientengut	19
4.1.1. Einteilung der Patientinnen nach dem Gestose-Index	19
4.1.2. Anamnestische Daten	19
4.2. Gewinnung des Untersuchungsmaterials	20
4.3. Durchführung der Messungen	21

	Seite
4.3.1. Im Serum gemessene Parameter	21
4.3.1.1. Harnstoff-N und Kreatinin	21
4.3.1.2. Natrium und Kalium	21
4.3.2. Im Urin gemessene Parameter	21
4.3.2.1. Natrium und Kalium	21
4.3.2.2. Eiweiss	22
4.3.2.3. Bestimmung von Kallikrein	22
4.3.2.3.1. Prinzip der spektrophotometrischen Messung	22
4.3.2.3.2. Probenvorbereitung	23
4.3.2.3.3. Reagentien	24
4.3.2.3.4. Testansatz	24
4.3.2.3.5. Berechnung	26
4.3.2.3.6. Die enzymatische Kallikreineinheit	27
4.4. Qualitätskontrolle	28
4.4.1. Klinisch-chemische Werte (Serum)	28
4.4.2. Klinisch-chemische Werte (Urin)	28
4.4.3. Kallikreinbestimmung	28
4.4.4. Die statistische Auswertung der Ergeb- nisse	29
5. Ergebnisse	
5.1. Patientengut	30
5.2. Blutdruck und Eiweissausscheidung	31
5.3. Harnkallikreinausscheidung	33
5.3.1. Patientinnen mit Gestose-Index 0	34
5.3.2. Patientinnen mit Gestose-Index 1 - 4	34
5.3.3. Harnkallikreinausscheidung bei EPH-Ge- stose im Verlauf der Schwangerschaft	35
5.4. Harnvolumen	37
5.5. Serum-Elektrolyte, Harnstoff-N und Kreat- inin	37

	Seite
5.6. Elektrolytausscheidung im Harn	40
5.7. Korrelationen	40
5.8. Harnkallikreinausscheidung bei EPH-Gestose nach Furosemid-Behandlung	40
6. Diskussion	
6.1. Die Harnkallikreinausscheidung bei normal verlaufender Schwangerschaft	42
6.2. Die Harnkallikreinausscheidung bei EPH-Gestose	43
6.2.1. Auswahl der Patienten	45
6.2.2. Gewinnung des Untersuchungsmaterials	46
6.2.3. Die Methode der Harnkallikreinbestimmung	47
6.3. Harnkallikreinausscheidung bei EPH-Gestose nach Furosemid-Behandlung	50
7. Zusammenfassung	52
8. Literaturverzeichnis	54
9. Anhang	60

1. Einleitung

1.1. Definition des Begriffs EPH-Gestose

Eine der für Mutter und Kind gefährlichsten Krankheiten während der Schwangerschaft ist die EPH-Gestose.

Unter dem Begriff EPH-Gestose versteht man einen Symptomenkomplex, der überwiegend in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft (nach der 24. Schwangerschaftswoche) auftritt, wobei folgende Symptome im Vordergrund stehen:

Ödeme (edema) (= E)

Proteinurie (= P)

Hypertonie (= H)

Von den Anfangsbuchstaben dieser drei Symptome leitet sich auch der Begriff "EPH-Gestose" ab, der sich heute im deutschen Sprachraum für die Bezeichnung dieser Krankheit weitgehend durchgesetzt hat.

1.2. Einteilung der Gestosen

Für die Einteilung der Gestosen hat sich folgendes Schema bewährt (21) :

1. Die Gestose sui generis (EPH-Gestose) = genuine oder essentielle Gestose, mono- oder polysymptomatisch auftretend
2. Die Pfropfgestosen = Gestosesymptomatik bei schon vor der Schwangerschaft bestehenden Erkrankungen
 - a) auf vaskulärer oder vaskulär renaler Basis
(z.B. Hypertonie; chronisch hypertensive, kardiovaskuläre, renale Erkrankungen)
 - b) Pyelonephritis plus Gestose

1.3. Klinik der EPH-Gestose

Die echte (essentielle oder genuine) EPH-Gestose tritt ausschliesslich in der Spätschwangerschaft (nach der 24. Schwangerschaftswoche) auf und ist durch die drei Leitsymptome Ödeme - Proteinurie - Hypertonie gekennzeichnet. Bei leichteren Verläufen sind oft nur ein oder zwei dieser Symptome vorhanden (mono- bzw. polysymptomatische Formen). In schweren Fällen kommt es zusätzlich zu Kopfschmerzen, Sehstörungen, akuter Oberbauchsymptomatik, Hyperreflexie, motorischer Unruhe und Bewusstseinsstörungen. Dieses Krankheitsbild wird als drohende Eklampsie bezeichnet.

Treten dazu noch tonisch-klonische Krämpfe auf mit anschliessendem, längerdauerndem komatösen Zustand, spricht man von Eklampsie.

Wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium gegenüber den Pfropfgestosen ist, dass sich bei der EPH-Gestose alle Symptome in der Regel spätestens vier Wochen nach Beendigung der Schwangerschaft vollständig zurückgebildet haben.

Bei den Pfropfgestosen, bei denen die Symptome einer schon vor der Schwangerschaft bestehenden Hypertonie oder Nephropathie während der Gravidität nachweisbar bleiben oder bei denen noch zusätzliche Gestosesymptome hinzutreten, ist der klinische Verlauf bis zur Beendigung der Schwangerschaft ähnlich. Postpartal können die Symptome hier jedoch persistieren, so dass die Differenzierung Pfropfgestose - genuine EPH-Gestose erst nach beendeter Gravidität möglich ist.

1.4. Gestose-Index

Um die Schwere des Verlaufs einer EPH-Gestose besser erfassen zu können, wurde von der "Organisation Gestose" ein sogenannter Gestose-Index erstellt (17,21).

Dabei werden die einzelnen Symptome (Ödeme, Proteinurie, systolischer und diastolischer Blutdruck) mit jeweils 0 bis 3 Punkten bewertet. Hinzugefügt werden - falls vorhanden - noch die Symptome der Eklampsie.

	0	1	2	3
Ödeme	keine	tibial	generalis.	-
Proteinurie (g/l)	0,5	0,5 - 2	2 - 5	über 5
RR _{syst.} (mm Hg)	- 140	140-160	160-180	über 180
RR _{diast.} (mm Hg)	- 90	90-100	100-110	über 110

Da beim Schweregrad 3 die Ödeme nur noch von geringer Bedeutung sind, reicht die Skala der möglichen Punkte von 0 (=keinerlei Gestosesymptome) bis maximal 11 Punkte (=schwere EPH-Gestose).

Der Gestose-Index hat sich bisher durchaus bewährt, vor allem bei Vergleichsstudien einzelner Kliniken bzw. bei bestimmten Fragestellungen, etwa dem Verhalten der perinatalen Mortalität bei Gestosen.

Nach Untersuchungen von Staudach (39) und Dobler (8) korreliert die Indexhöhe deutlich mit auftretenden kindlichen Komplikationen und kann somit als echter Masstab für den Risikograd angesehen werden.

1.5. Prädisponierende Faktoren

Die Gestosesequenz in verschiedenen Ländern ist unterschiedlich (6). Neben klimatischen Faktoren (im Sommer starker Anstieg der Eklampsie-morbidität(19)) spielen auch rassisch bedingte Unterschiede und das soziale Milieu eine Rolle (16). Auch psychische Einflüsse werden diskutiert.

Auffällig ist, dass EPH-Gestosen in manchen Familien gehäuft auftreten (16,30).

Besonders gefährdet sind Erstgebärende unter 16 Jahren. Bei diesen liegt die Gestosehäufigkeit 3 - 5 mal höher als beim Gesamtdurchschnitt aller Erstgebärenden(30). Für die Erstgebärenden ist das Gestoserisiko insgesamt jedoch schon erhöht(16).

Bei Adipositas, Diabetes mellitus, Mehrlingsschwangerschaft und Blasenmole ist die Gestosehäufigkeit ebenfalls erhöht (16).

1.6. Häufigkeit der EPH-Gestose

Über die Häufigkeit der EPH-Gestose gibt es in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben, was sicherlich mit der Schwierigkeit bei der Einteilung der EPH-Gestose und der oft unterschiedlichen Bewertung der Symptome zusammenhängt. Diese Schwierigkeiten haben ja auch zur Einführung des Gestose-Index geführt.

Martius (30) rechnet bei 5 - 8 % aller Geburten mit dem Auftreten einer EPH-Gestose. Janisch (21) verzeichnet in seinem Krankengut in den Jahren 1967 bis 1969 7,6 % (von 4932 Geburten 375 EPH-Gestosen), während Staudach(39)

in Salzburg während eines Fünfjahreszeitraums auf eine Zahl von 3,5 % kommt (16659 Geburten, davon 583 EPH-Gestosen). Bei Rippmann in Basel traten während eines Zeitraums von zwei Jahren bei 10 % aller Geburten EPH-Gestosen auf (36).

1.7. Mortalität und Morbidität

Die mütterliche Mortalität bei der EPH-Gestose ist in den letzten Jahrzehnten sehr stark zurückgegangen und spielt heute kaum mehr eine Rolle (15), was vor allem auf die Entwicklung der modernen Schwangerschaftsüberwachung zurückzuführen sein dürfte.

Die perinatale kindliche Mortalität bzw. Morbidität ist dagegen auch heute noch gross. So hatten nach Friedberg (15) bei etwa einem Drittel der pränatal verstorbenen Kinder die Mütter Symptome einer EPH-Gestose. Die Gestose als ätiologischer Faktor ist nach Mall-Häfeli (24) bei 10 % aller Frühgeburten anzutreffen.

1.8. Morphologische Veränderungen bei EPH-Gestose (16)

In der Niere finden sich pathologische Veränderungen vorwiegend im Bereich der Glomerula: Es kommt häufig zu einer Verdickung der Basalmembran durch Schwellung des Zytoplasmas der Endothelzellen, Ablagerung fibrinoiden Materials zwischen Basalmembran und Endothel sowie Einengung der Kapillarlumina.

In der Plazenta kommt es zu hämorrhagischen und weissen Infarkten sowie Blutungen, die in Häufigkeit und Ausdehnung mit dem Schweregrad der EPH-Gestose korreliert sind. Die Deziduaspiralarterien zeigen häufig

eine fibrinoide Degeneration der Intima und eine deutliche Einengung des Lumens.

Im Gehirn finden sich hauptsächlich Gefässveränderungen: Fibrineinlagerungen in die Gefässwände, Verbreiterungen der perivaskulären Räume, Diapedeseblutungen sowie grössere Hämorrhagien.

In der Leber sieht man häufig Fibrinablagerungen und Hämorrhagien in der Peripherie der Läppchen.

In den Nebennieren können petechiale Blutungen und Zellnekrosen im Rindenbereich auftreten.

1.9. Funktionelle Veränderungen bei EPH-Gestose (16)

Die beeinträchtigte Nierenfunktion bei schweren EPH-Gestosen spiegelt sich wider in einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate.

Für die Proteinurie scheint eine erhöhte Permeabilität der Glomeruluskapillaren verantwortlich zu sein. Auch die Funktion der Tubuli ist bei schweren Gestosen gestört. Eine vermehrte Natrium- und Wasserrückresorption erklärt unter anderem die Flüssigkeitsretention und Ödembildung.

Die Aktivität des in der Niere lokalisierten Renin-Angiotensin-Systems ist bei EPH-Gestose (speziell beim Symptom Hypertonie) erniedrigt. Ebenso ist der Aldosteronspiegel bei EPH-Gestose-Patientinnen mit Bluthochdruck im Gegensatz zu gesunden Schwangeren erniedrigt (44).

1.10. Ätiologie bzw. Pathogenese der EPH-Gestose

Die Ätiologie und das pathophysiologische Geschehen bei der EPH-Gestose sind noch nicht restlos aufgeklärt. Die Schwierigkeiten bei der ätiologischen Klärung der EPH-Gestose bestehen nach Janisch (21) hauptsächlich darin, drei bei dieser Krankheit auftretende klinische Symptome auf e i n e n gemeinsamen ätiologischen Faktor zurückzuführen. Dabei handelt es sich um die allgemeine Vasokonstriktion (Symptom Hypertonie), um die Natrium- und Wasserretention (Symptom Ödeme), und die morphologischen Organveränderungen (Symptom u.a. Proteinurie) .

Es stellt sich nach Janisch (21) die Frage, "ob das Ursachenspektrum auf verschiedene Schädigungen zurückzuführen ist, oder ob die unterschiedlichen Organläsionen als Antwort des Organismus auf eine gemeinsame Noxe aufzufassen sind."

Von der Vielzahl der Gestosetheorien, wie z. B. dem Nachweis von bestimmten, von der Plazenta gebildeten Toxinen (21) oder Veränderungen des endokrinen mütterlichen oder fetalen Stoffwechsels, die heute als Folge und nicht als Ursache der EPH-Gestose angesehen werden, werden heute nur noch zwei Hypothesen diskutiert:

1. die immunologische Hypothese

Nach dieser Hypothese soll es durch die Einschwemmung fetaler Elemente in den mütterlichen Kreislauf zu lokalen Antigen-Antikörper-Reaktionen kommen mit der Folge von Kapillarschädigungen, Blutungen, Fibrinablagerungen und lokalen Nekrosen (16). Diese Fibrinablagerungen sollen zusammen mit Thrombozytenaggregaten zu

einer beträchtlichen Einengung der terminalen Strombahn und damit zu einer Hypoxie des Gewebes führen. Das soll vor allem an der Plazenta den Ausfall ganzer Areale durch Infarkte zur Folge haben, was wiederum zur Plazentainsuffizienz führen soll und so die erhöhte kindliche Mortalität bzw. Mangelentwicklung erklären würde.

Es gelang, im Serum von schwangeren Frauen erhöhte Werte von Antikörpern gegen eigene Organ-Antigene (z.B. Plazenta, Niere, Leber) nachzuweisen (15). Nach Friedberg (15) konnten jedoch hinsichtlich des Antikörpertiters keine wesentlichen Unterschiede zwischen Normalschwangeren und Frauen mit EPH-Gestose gefunden werden, so dass seiner Meinung nach die Hauptursache der EPH-Gestose nicht mit immunologischen Mechanismen zu erklären ist.

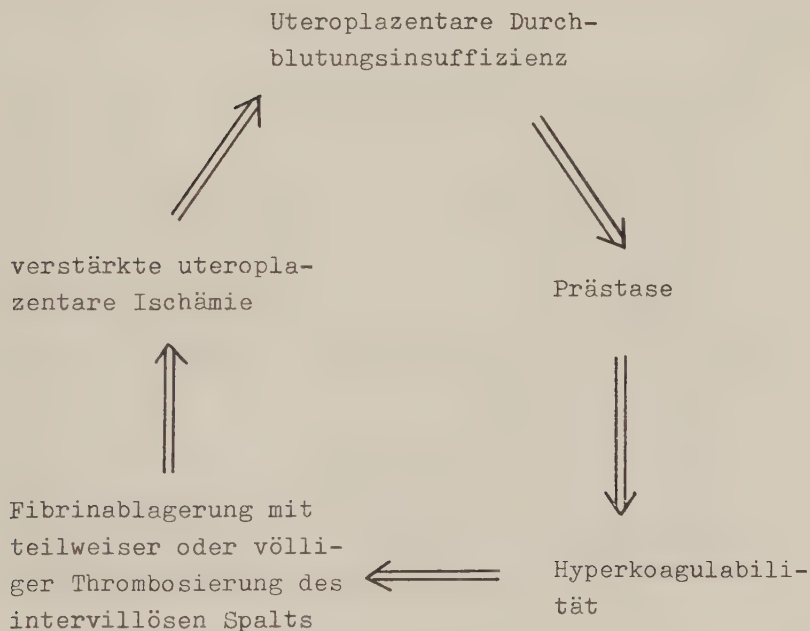
2. die Hypothese der plazentaren Minderdurchblutung

Es wird vermutet, dass eine Minderdurchblutung der Plazenta bei der Ursache der EPH-Gestose eine Rolle spielt. Die minderdurchblutete Plazenta soll pressorische Substanzen produzieren, die dann an das mütterliche Blut abgegeben werden (15, 16). Gestützt wird diese Vermutung durch die Tatsache, dass bei jungen Erstgebärenden eine erhöhte Gestosehäufigkeit zu verzeichnen ist. Bei dieser Gruppe von Frauen liegt oft eine Unterentwicklung des uterinen Blutstromgebietes vor, so dass es bei einer Schwangerschaft nicht zu der notwendigen Adaptation des Blutzuflusses an die Bedürfnisse des graviden Uterus kommt (30). Bei Mehrlingsschwangerschaften, Blasenmolen, Hydramnion, also bei Zuständen, bei denen die Wandspannung des Uterus übermäßig

erhöht ist, kommt es vermutlich ebenfalls zu einer uterinen und plazentaren Mangeldurchblutung.

Unklar bleibt, ob bei der EPH-Gestose die Mangeldurchblutung der uteroplazentaren Einheit Ursache oder Folge eines allgemeinen Gefäß-Spasmus ist (15).

Nach Zander (45) lässt sich folgender "Teufelskreis" darstellen:



Nach Friedberg (15) wird die EPH-Gestose durch mehrere Faktoren verursacht. Bestimmte prädisponierende

Faktoren scheinen dabei vorwiegend Einfluss auf die Blutzirkulation zu haben, wobei es sich einmal um eine erhöhte Gefäßreaktion und zum andern um pressorische Substanzen handeln kann. Diese haben dann erst sekundär eine Veränderung der Nierenfunktion mit einer gesteigerten Wasser- und Natriumretention zur Folge und verursachen in der Plazenta funktionelle und morphologische Schäden, die dann auch zu einer Beeinflussung des Gerinnungssystems führen.

2. Ziel der Arbeit

Neben der Plazenta ist die Niere das Hauptmanifestationsorgan der EPH-Gestose. Morphologische (Verdickung der Basalmembranen und Glomerula; Symptom: u.a. Proteinurie) und funktionelle (Natrium- und Wasserretention, Verminderung der Nierendurchblutung; Symptome: Ödeme und Hypertonie) sind klinisch die bestimmenden Erscheinungen der EPH-Gestose. Die Niere und vor allem die die Nierenfunktion steuernden Mechanismen stehen daher im Mittelpunkt der Forschung über die Ursachen der EPH-Gestose.

Eines der wichtigsten Systeme zur Regulation der Nierenfunktion ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Dieses System beeinflusst u.a. die Nierendurchblutung, den Natrium- und Wasserhaushalt des Körpers und auch den Blutdruck. In den letzten Jahren wurde nun von mehreren Autoren (5,28,31,33) gezeigt, dass in der Niere ein zu diesem System antagonistisch -nämlich hypotensiv- wirkendes Prinzip vorhanden ist, das renale Kallikrein-Kinin-System. Es ist bekannt, dass beim essentiellen und renalen sowie bei verschiedenen Formen des endokrinen Hochdrucks (primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromocytom), aber auch bei eingeschränkter Nierenfunktion die Kallikreinausscheidung im Harn verändert ist.

In der normal verlaufenden Schwangerschaft nehmen Nierenfunktion (das Glomerulusfiltrat kann z.B. bis zu 50 % über die Norm ansteigen (38)) und Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems (die Aldosteronausscheidung ist in der Schwangerschaft bis zu 15fach

höher (38)) zu.

Da bekannt ist, dass bei EPH-Gestose sowohl das Glomerulusfiltrat als auch die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems vermindert sind, ergibt sich die Frage, ob auch Parameter für die Aktivität des renalen Kallikrien-Kinin-Systems bei Schwangerschaft und EPH-Gestose verändert sind.

Wir haben deshalb untersucht, ob sich in der Schwangerschaft, insbesondere bei EPH-Gestose, Änderungen in der Harnkallikrein-Ausscheidung feststellen lassen und ob sich daraus eine eventuelle Beteiligung des renalen Kallikrein-Kinin-Systems an der Pathogenese der EPH-Gestose nachweisen lässt.

3. Das renale Kallikrein-Kinin-System

3.1. Die Entdeckung des Kallikreins

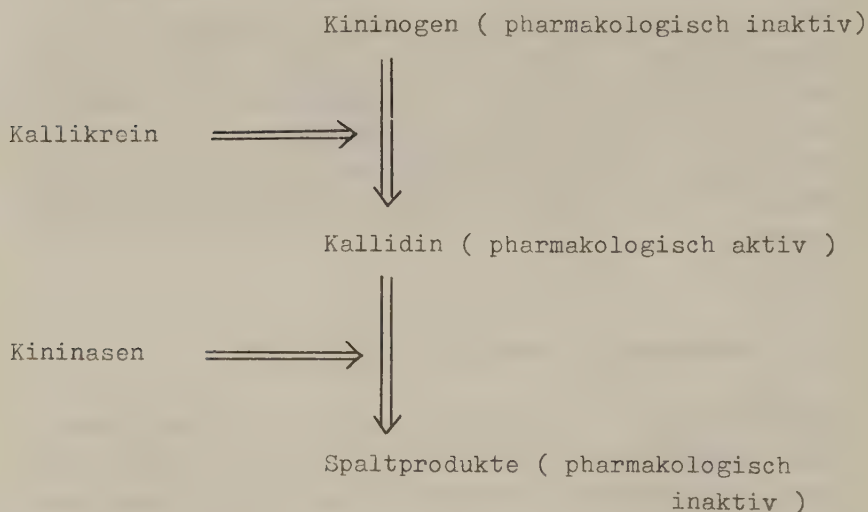
Die Kallikreinforschung begann, als 1925 der Münchner Chirurg E.K. Frey entdeckte, dass durch intravenöse Injektion von menschlichem oder tierischen Harn bei Hunden eine charakteristische Blutdrucksenkung eintrat. Zusammen mit H. Kraut und Eugen Werle konnte Frey dann in weiteren Untersuchungen eine Substanz nachweisen, von der vor allem im Pankreas grössere Mengen gefunden wurden. Nach dem griechischen "Kallikreas (= Pankreas) " wurde diese Substanz deshalb Kallikrein genannt.

3.2. Vorkommen des Kallikrein

Nach Nustad (34) unterscheidet man bei Säugetieren zwei Kallikrein-Kinin-Systeme, die sich in ihrer Funktion, anatomischen Lokalisation und ihren physikochemischen Eigenschaften unterscheiden:

1. Die enzymatisch inaktive Vorstufe eines Plasmakallikreins, die als sogenanntes Präkallikrein im Blut kreist. Das Plasmakallikrein besitzt ein Molekulargewicht von 97 000 (11) und setzt nach Aktivierung (z.B. durch den Hageman-Faktor) das Oktapeptid Kallidin frei.
2. Die glandulären oder Organ-Kallikreine kommen vor allem in Speicheldrüsen, Pankreas und Niere vor.

Das uns besonders interessierende Nieren- bzw. Harnkallikrein besitzt ein Molekulargewicht von ca. 40 000 (32). Sein von E. Werle entdeckter Wirkmechanismus lässt sich durch folgendes Schema veranschaulichen:



3.3. Pharmakologische Wirkung des Kallikrein-Kinin-Systems

Die durch das Kallikrein freigesetzten Kinine wirken stark gefässerweiternd auf Kapillaren und Arteriolen und erhöhen die Gefässpermeabilität der Kapillaren. Ein Teil ihrer gefässerweiternden Wirkung wird nach neueren Erkenntnissen über die Freisetzung bzw. Aktivierung von Prostaglandinen erklärt (31,33).

Ausserdem üben die Kinine auf die glatte Muskulatur von Darm und Uterus eine kontrahierende Wirkung aus.

3.4. Harnkallikreinausscheidung

Frey, Kraut und Werle (12) fanden, dass die Harnkallikreinausscheidung beim gesunden Individuum relativ konstant ist, sich von Mensch zu Mensch aber bis um den Faktor 10 unterscheidet.

Säuglinge, Kinder und Erwachsene über 60 Jahre scheiden weniger aus als Erwachsene unter 60.

Während des Tages ist die Kallikreinausscheidung im Harn höher als während der Nacht und im Sommer grösser als im Winter.

Der Normalbereich der täglichen Harnkallikreinausscheidung liegt zwischen 0,44 mU/ml und 6,16 mU/ml (20).

Untersuchungen über die Kallikreinausscheidung während der Schwangerschaft liegen bisher noch nicht vor.

3.5. Kallikrein und Nierenfunktion

Bevan e.a. (3) beobachteten nach Drosselung der linken Nierenarterie bei Hunden eine positive Korrelation

zwischen dem Renalarteriendruck, einem Parameter für die Blutdurchströmung der Niere, und der Kallikreinausscheidung im Urin. Ebenfalls hochsignifikant positiv korreliert waren Kallikreinausscheidung und Harnvolumen. Ausserdem zeigte sich, dass eine niedrige Urin-osmolalität mit einer erhöhten Kallikreinausscheidung einhergeht und umgekehrt.

Nierendurchblutung, Harnvolumen und Harnosmolalität werden ebenfalls von der Natriumkonzentration im Primärharn bzw. im Serum und damit direkt von der Grösse des extrazellulären Volumens beeinflusst.

Bei Zuständen mit Natriummangel und einer damit verbundenen Verringerung des Extrazellulärvolumens und des Harnvolumens sowie Erhöhung der Harnosmolalität findet man jedoch im Gegensatz zu den oben erwähnten Versuchen von Bevan e.a. eine Steigerung der Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems, die sich in einer Zunahme der Kallikreinausscheidung im Urin zeigt (29).

Daraus folgt, dass die Höhe der Harnkallikreinausscheidung noch durch andere Faktoren beeinflusst wird.

Natriumrestriktion in der Ernährung führt zu einer gesteigerten Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Untersuchungen mit einer künstlich gesteigerten Aktivität dieses Systems durch Gabe von Fludrocortison zeigten ein Ansteigen der Kallikreinausscheidung. Margolius (29) folgert daraus, dass die Höhe der Kallikreinausscheidung zumindest zum Teil von der Menge der zirkulierenden Mineralocorticoide abhängt. Für diese Annahme spricht auch, dass es bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus zu einer abnorm erhöhten Harnkallikreinausscheidung kommt (29).

Wie schon erwähnt, beeinflussen auch die Prostaglandine

das Kallikrein-Kinin-System der Niere. Nach McGiff (31) werden durch die Kinine in der Niere Prostaglandine freigesetzt. Nasjletti (33) konnte nachweisen, dass durch die Gabe von Desoxycorticosteron, welches die Kallikreinausscheidung steigert, auch die Ausscheidung von Prostaglandin E zunimmt. Dieser Effekt konnte durch Zugabe von Aprotinin (= Trasylol^R, ein polyvalenter Proteinaseinhibitor aus Rinder lunge) verhindert werden.

Prostaglandine schwächen die Wirkung vasopressorischer Substanzen ab und verstärken die vasodilatierende Wirkung der Kinine (31).

Croxatto (5) konnte an Ratten nachweisen, dass es durch Gabe von Furosemid, einer stark diuretisch wirkenden Substanz, zu einer deutlichen Zunahme der Kallikreinausscheidung kommt. Das deutet darauf hin, dass das Harnkallikrein auch in der Regulation der renalen Natriumausscheidung eine Rolle spielt. Einige Autoren fanden eine direkte Korrelation zwischen Kallikrein- und Natriumausscheidung (2,43). Diese Ergebnisse konnten aber in einer neueren Untersuchung von Margolius (29) nicht bestätigt werden.

Aus all diesen Ergebnissen lässt sich der Schluss ziehen, dass sich die drei Systeme

Kallikrein-Kinin
Prostaglandine
Renin-Angiotensin-Aldosteron

gegenseitig beeinflussen.

3.6. Kallikrein und Hochdruck

Schon 1934 konnten Elliot e.a. (9) nachweisen, dass bei Patienten mit erhöhtem arteriellen Blutdruck die Kallikreinausscheidung im Urin verringert ist. Seit-her konnten viele Autoren (1,4,18,22,23,27,28,29) diese Beobachtung an Ratten und Menschen bestätigen. Margolius (29) fand, dass Patienten mit essentieller Hypertonie im Durchschnitt nur 45 % der Kallikreinmenge gesunder Menschen ausscheiden. Es konnte aber keine Korrelation mit Art und Dauer der Behandlung, der Dauer der Krankheit oder dem Vorliegen von Nierenschädigungen festgestellt werden (27).

Bei Patienten mit sekundären Formen des Hochdrucks schei-nen sich die bei Tierexperimenten gefundenen Ergebnis-se beim Menschen zu bestätigen. Patienten mit renalem Hochdruck scheiden sehr viel weniger Kallikrein aus als gesunde Personen (22). Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus und Patienten mit Phäochromocy-tom haben dagegen eine abnorm erhöhte Harnkallikrein-ausscheidung (27,28).

4. Methodik

4.1. Patientengut

Zwischen dem 7.10.1975 und dem 10.5.1976 wurden insgesamt 124 schwangere Patientinnen erfasst.

Diese Patientinnen suchten entweder die Schwangerenberatung der II. Frauenklinik der Universität München auf oder wurden zur Behandlung einer bestehenden EPH-Gestose stationär in diese Klinik aufgenommen.

Es wurden nur Frauen zwischen der 30. und 40. Schwangerschaftswoche berücksichtigt, da eventuell auftretende Gestosesymptome in diesem Abschnitt der Gravidität am häufigsten und in der deutlichsten Ausprägung zu erwarten sind.

4.1.1. Einteilung der Patientinnen nach dem Gestose-Index (klinische Symptome)

Je nach Ausprägung der klinischen Symptome

Ödeme - Proteinurie - Hypertonie

wurden die Patientinnen entsprechend der Tabelle auf Seite 3 nach dem Gestose-Index bewertet und in verschiedene Gruppen eingeteilt.

4.1.2. Anamnestische Daten

Über die klinischen Symptome hinaus wurden von jeder Patientin folgende anamnestische Daten registriert:

Alter
Schwangerschaftswoche
Art und Menge eventuell eingenommener
Medikamente
möglicherweise derzeit bestehende
Erkrankungen
Angaben über schon vor der Schwan-
gerschaft bestehende Kreislauf-
und Nierenerkrankungen

4.2. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Ambulante Schwangere, die kooperationsbereit und vom Verständnis her (vor allem Sprachprobleme bei Ausländern) dazu in der Lage waren, wurden gebeten, 24-Stunden-Urin zu sammeln und bekamen zu diesem Zweck eine Plastikflasche mit 2 l Fassungsvermögen mit nach Hause.

Um die beim Sammeln von 24-Stunden-Urin auftretenden Fehler so gering wie möglich zu halten, wurden die Patientinnen sorgfältig über die Modalitäten des Sammelns aufgeklärt und bekamen darüberhinaus noch eine ausführliche "Anleitung zum Sammeln von 24-Stunden-Urin" ausgehändigt.

Damit der Urin möglichst frisch in die Klinik kam, wurden als Sammelperiode die letzten 24 Stunden vor dem Besuch der Schwangerenberatung gewählt.

An dem Tag, an dem die Patientinnen sich in der Schwangerenberatung vorstellten und ihren Urin ablieferten, wurden 10 ml venöses Blut entnommen und sofort zur Untersuchung in das klinisch-chemische Labor der Klinik gebracht.

Ein Teil des gesammelten Urins wurde nach Messung des Harnvolumens tiefgefroren bis zur weiteren Untersuchung aufbewahrt.

Bei den stationär aufgenommenen Schwangeren wurde regelmäßig im Rahmen des Klinikbetriebs 24-Stunden-Urin für die Bestimmung der Harnöstrogene gesammelt. Ein Teil dieses Urins wurde für die von uns durchgeführte Untersuchung abgezweigt.

4.3. Durchführung der Messungen

4.3.1. Im Serum gemessene Parameter

4.3.1.1. Harnstoff-N und Kreatinin

Harnstoff-N und Kreatinin im Serum wurden mit Hilfe von Biochemica-Test-Kombinationen der Firma Boehringer Mannheim bestimmt (Bestell-Nr. 15954 bzw. 15943).

4.3.1.2. Natrium und Kalium

Die Natrium- und Kaliumkonzentration im Serum wurde flammenphotometrisch bestimmt (Flammenphotometer Fa. Eppendorf).

4.3.2. Im Urin gemessene Parameter

4.3.2.1. Natrium und Kalium

Die Natrium- und Kalium-Konzentration im Urin wurde flammenphotometrisch bestimmt (Flammenphotometer Fa. Eppendorf). Die erhaltenen Werte (mval/l) wurden auf die in 24 Stunden ausgeschiedene Menge umgerechnet.

4.3.2.2. Eiweiss

Die Eiweiss-Konzentration im 24-Stunden-Urin wurde nach der Biuret-Methode gemessen (Biochemica-Test-Kombination Gesamt-Eiweiss, Bestell-Nr. 15899, Fa. Boehringer, Mannheim).

4.3.2.3. Bestimmung von Kallikrein

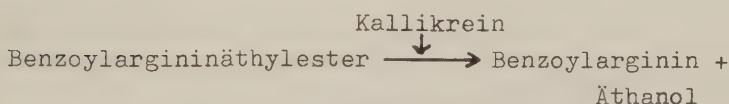
Die Bestimmung der Kallikrein-Konzentration im 24-Stunden-Urin erfolgte in Anlehnung an die spektrophotometrische Methode nach I. Trautschold und E. Werle (40), abgeändert durch Heutelbach (20). Da wir diese Methode leicht modifiziert anwendeten, soll sie hier genauer beschrieben werden.

4.3.2.3.1. Prinzip der spektrophotometrischen Messung

Die spektrophotometrische Enzymbestimmung (= der optische Test), 1936 von Otto Warburg eingeführt, basiert auf der Tatsache, dass reduzierte Nicotinamidadenin-dinucleotide (NADH und NADPH) Licht mit einem Maximum bei 340 nm absorbieren, während die oxydierten Formen (NAD und NADP) keine Absorption zwischen 300 und 400 nm zeigen. Jede Dehydrogenase-Reaktion, bei der entweder NAD oder NADP reduziert oder NADH oder NADPH oxydiert wird, kann durch Re-

gistrierung der Extinktionszunahme bzw. -abnahme bei 340 nm oder einer nahegelegenen Wellenlänge (in unserem Fall 366 nm) gemessen werden.

Bei der von uns angewandten spektrophotometrischen Harnkallikreinbestimmung wird die Spaltungsgeschwindigkeit von N-Benzoyl-L-arginin-äthylester gemessen nach den Reaktionsgleichungen:



(40)

4.3.2.3.2. Probenvorbereitung

Urin enthält einen Metaboliten, der mit ADH und NAD^+ eine Reaktion eingeht und dadurch die enzymatische Harnkallikreinbestimmung stört. Dieser Metabolit kann durch Dialyse weitgehend eliminiert werden (20). Deshalb wurden von jeder Urinprobe jeweils 10 ml in einem 2 l-Behälter gegen destilliertes Wasser 12 Stunden lang unter ständigem Rühren (Magnetrührer) dialysiert.

Wir verwendeten dazu einen porenlosen Cellophan-Dialysierschlauch (Trockenflachbreite 25 mm, Hersteller Kalle AG) von jeweils 15 cm Länge.

Die Länge, d.h. die zur Dialyse nutzbare Fläche des Schlauches war bei jeder Probe konstant.

Da sich während der Dialyse das Volumen des Dialysats aufgrund veränderter osmotischer Verhältnisse ändert(20), musste nach der Dialyse das Volumen des Dialysats nochmals gemessen werden.

Der nach der Dialyse durch ausfallende Salze (Änderung des pH-Wertes) trübe gewordene Urin wurde vor der weiteren Verwendung 5 Minuten bei 5000 U/min zentrifugiert und der Überstand zur Enzymbestimmung eingesetzt.

4.3.2.3.3. Reagentien

Für die Bestimmung wurden folgende Reagentien benötigt:

- a) Nikotin-amid-adenin-dinucleotid (NAD^+)
20 mg NAD^+ / ml H_2O (Boehringer, Mannheim)
- b) N-Benzoyl-L-arginin-äthylester (BAEE) 1mg BAEE/ml H_2O
(Merck)
- c) Alkoholdehydrogenase (ADH), Kristall-Suspension
100mg/3,4 ml (Boehringer, Mannheim)
- d) Trasylol^R (Bayer Leverkusen) 100 000 KIE/10 ml
- e) Pyrophosphatpuffer pH 8,7
(15,2 g Natriumpyrophosphat + 4,1 g Semicarbacid +
0,9 g Glycin in 400 ml aqua bidest. gelöst, mit 2n
NaOH auf pH 8,7 eingestellt und auf 500 ml aufgefüllt)

4.3.2.3.4. Testansatz

Da Urin ausser Kallikrein auch noch andere Proteinasen enthält, die mit den vorhandenen Reaktionspartnern reagieren, wurde jede Probe zweimal gemessen. Einer Probe wurde jeweils Trasylol^R hinzugefügt. Trasylol hemmt

die enzymatische Kallikreinaktivität, andere im Urin vorhandene Proteinasen werden nicht beeinflusst. Die Differenz zwischen beiden Messungen ergibt die reine Aktivität des im Urin enthaltenen Kallikreins. Um die Messungen an einem Eppendorf-Spektral-Photometer mit Küvetten-Wechselautomat und Küvetten mit 1 cm Schichtdicke durchführen zu können, wurde die von Heutelbach beschriebene Messanordnung (20) modifiziert:

In zwei Küvetten wurden jeweils pipettiert

1,88 ml Pyrophosphatpuffer

0,5 ml BAEE-Lösung

0,1 ml NAD^+ -Lösung

0,02 ml ADH-Kristall-Suspension

Frühestens 5 Minuten nach Zugabe von 0,02 ml Trasylo^R zu einem Teil des Dialysats wurden dann

zu Küvette I

zu Küvette II

0,5 ml Dialysat ohne
Trasylo^R

0,5 ml Dialysat mit
Trasylo^R

pipettiert und mit dem restlichen Küvetteninhalt gut vermischt.

Nach weiteren 2 Minuten Inkubationszeit wurde dann die Extinktionsänderung bei einer Wellenlänge von 366 nm über 10 Minuten gemessen.

Das Endvolumen in jeder Küvette betrug 3,0 ml

Der Küvettenwechselautomat fasste 6 Küvetten, so dass jeweils 3 verschiedene Urinproben gleichzeitig gemessen werden konnten.

4.3.2.3.5. Berechnung

Die Extinktionsänderung der Küvette I während 10 Minuten ergibt den Messwert ΔE_1 .

Die Extinktionsänderung der Küvette II während 10 Minuten ergibt den Leerwert ΔE_2 .

Die Differenz aus Messwert ΔE_1 und Messwert ΔE_2 ist direkt proportional der durch Trasylol^R hemmbaren proteolytischen Aktivität des Urins, d.h. der enzymatischen Harnkallikreinaktivität.

Der Wert für ΔE_2 muss korrigiert werden, da je ml Dialysat 0,01 ml Trasylol^R zugesetzt wurden. Dies entspricht einem Verdünnungsfaktor von 1,01. ΔE_2 wird daher mit 1,01 multipliziert.

Als Berechnungsgrundlage dient folgende Formel:

$$\text{Aktivität} = \Delta E / \text{min} \times \frac{10^6 \times \text{EV}}{\epsilon \times d \times \text{AV}} = \frac{\text{mU}}{\text{ml}}$$

Dabei bedeuten:

$$E / \text{min} = \frac{\Delta E_1 - (\Delta E_2 \times 1,01)}{10}$$

$$\text{EV das Endvolumen} = 3,0 \text{ ml}$$

$$\text{AV das Ansatzvolumen} = 0,5 \text{ ml}$$

$$d \text{ die Schichtdicke der Küvetten} = 1,0 \text{ cm}$$

$$\epsilon \text{ den molaren Extinktionskoeffizienten für NADH bei 366 nm} = 3,3 \times 10^3 \text{ 1/Mol cm}$$

Diese Größen eingesetzt in die Formel ergeben für die Harnkallikreinaktivität

$$= \frac{\Delta E_1 - (\Delta E_2 \times 1,01)}{10} \times \frac{10^6 \times 3}{3,3 \times 10^3 \times 1 \times 0,5} \frac{\text{mU}}{\text{ml}}$$

$$= \Delta E_1 - (\Delta E_2 \times 1,01) \times 181,81818 \frac{\text{mU}}{\text{ml Dialysat}}$$

Da zur Dialyse 10 ml Urin eingesetzt wurden, sich aber durch die Dialyse das Volumen des Harns änderte, ergibt sich als endgültige Gleichung:

$$\begin{aligned} \text{Harnkali-} \\ \text{kreinakti-} &= \Delta E_1 - (\Delta E_2 \times 1,01) \times 181,18 \times \frac{\text{Vol.n,d.D.}}{10} \\ \text{vität} & \left(\frac{\text{mU Kallikrein}}{\text{ml Urin}} \right) \end{aligned}$$

gemessen bei einer Wellenlänge von 366 nm

4.3.2.3.6. Die enzymatische Kallikreineinheit

In dieser Untersuchung wird ausschliesslich der Begriff der enzymatischen Kallikreineinheit verwendet.

Diese ist folgendermassen definiert (41,42) :

" Eine enzymatische Kallikreineinheit (1 eKE) ist diejenige Menge Kallikrein, die unter Standardbedingungen 1 μ Mol Benzoyl-arginin-äthylester pro Minute umsetzt."

1 eKE entspricht damit 1 IU (International Unit) .
Der 1000. Teil dieser Kallikreinmenge ist 1 meKE,
bzw. 1 mU .

1 mU entspricht für Menschenharn ungefähr 8,8 biologischen Kallikreineinheiten (KE) .

4.4. Qualitätskontrolle

4.4.1. Klinisch-chemische Werte (Serum)

Die Qualitätskontrolle für die im Serum bestimmten Parameter, die im Routinelabor der Klinik ermittelt wurden, wurde im Rahmen der routinemässigen Qualitätskontrolle dieses Labors durchgeführt.

Dabei ergaben sich keine unzulässig grossen Abweichungen.

4.4.2. Klinisch-chemische Werte (Urin)

Die Qualitätskontrolle bei den im Urin gemessenen Parametern brachte folgende Ergebnisse (Tabelle siehe Anhang) :

	Natrium	Kalium	Eiweiss
Variationskoeffizient	2,13 %	1,74%	2,99 %

4.4.3. Kallikreinbestimmung

Zur Ermittlung der Präzision der Methode wurde an einer zufällig ausgewählten Urinprobe eine Zehnfachbestimmung durchgeführt (Tabelle siehe Anhang) .

Dabei ergab sich ein Variationskoeffizient von 6,45 %, der für Enzymbestimmungen im Urin durchaus tolerabel ist (20) .

Da die Präzision der Methode bei kleinen Kallikreinkonzentrationen (unter 1 mU/ml) stark abnimmt (20), wurde bei Messungen, bei denen sich Kallikreinkonzentrationen unter 1 mU/ml ergaben, sofort anschliessend eine Doppelbestimmung dieser Probe durchgeführt.

So lagen bei diesen niedrigen Kallikreinkonzentrationen immer 3 Messwerte vor, deren Mittelwert für die weitere Auswertung verwendet wurde.

Das Mitführen eines Standards ist bei der Kallikreinbestimmung nicht unbedingt erforderlich (20). Das im Handel erhältliche Kallikrein (Padutin^R) ist zur Herstellung einer Standardlösung nicht geeignet, da es nicht rein genug ist.

4.4.4. Die statistische Auswertung der Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach dem Student - t - Test für unverbundene Stichproben.

5. Ergebnisse

5.1. Patientengut

Von insgesamt 124 Patientinnen konnten 6 Schwangere nicht in die Auswertung einbezogen werden (Urin nicht vorschriftsmässig gesammelt bzw. Blutproben nicht auswertbar).

Insgesamt wurden also 118 Patientinnen in die Untersuchung aufgenommen.

Die Aufgliederung nach dem Gestationsalter zeigt folgende Tabelle:

SSW	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
n	6	3	11	16	15	20	24	8	10	4	1

Bei Untersuchung auf Gestósesymptome ergab sich nach dem Gestose-Index folgende Einteilung:

- 68 (= 58 %) Frauen wurden in die Gruppe 0 eingeordnet, d.h., sie wiesen keinerlei Gestosesymptome auf.
- 36 (= 30 %) Frauen wurden in die Gruppe 1,
- 9 (= 8 %) Frauen wurden in die Gruppe 2,
- 4 (= 3 %) Frauen wurden in die Gruppe 3,
- 1 (= 1 %) Patientin wurde in die Gruppe 4 eingeordnet.

Wenn man zwischen Gruppe 2 und 3 die Grenze von leichter zu mittelschwerer Gestose zieht, umfasste unser Kollektiv

68 (= 58%) gesunde Schwangere
 45 (= 38%) Frauen mit leichter
 5 (= 4%) Frauen mit mittelschwerer
 EPH-Gestose.

Anamnestisch konnten die Patientinnen mit EPH-Gestose-Zeichen als gesund betrachtet werden. Insbesondere fand sich kein Anhalt für bereits vor der Schwangerschaft bestehende Nierenkrankheiten oder Hypertoniesymptome.

Unser Kollektiv umfasste also nur Patientinnen mit essentieller Gestose, keine Pflropfgestosen.

5.2. Blutdruck und Eiweissausscheidung

Gestose-Index-Gruppe	0	1	2	3	4
n	68	36	9	4	1
RR systolisch (mm Hg)	115,6 ± 9,7	119,7 ± 11,1	128,9 ± 6,0	142,5 ± 18,9	140,0
RR diastolisch (mm Hg)	73,8 ± 7,7	76,8 ± 6,7	88,9 ± 6,1	88,8 ± 2,5	110,0
Eiweiss im Urin(mg/24h)	183,6 ± 83,9	200,2 ± 83,2	253,7 ± 58,6	294,4 ± 63,2	296,9

Definitionsgemäss wiesen Patientinnen mit den klinischen Zeichen einer EPH-Gestose höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte sowie eine höhere Eiweisskonzentration im Urin auf als klinisch gesunde Schwangere. Dabei lag der höchste systolische Blutdruckwert in der Gestosegruppe 3 bei 170 mm Hg, der höchste diastolische bei 110 mm Hg. Die höchste gemessene Eiweissausscheidung betrug 451,3 mg/24 h, was einer Eiweisskonzentration von 0,48 g/l entspricht.

Bei Schwangeren mit leichter EPH-Gestose unterschieden sich Blutdruck und Eiweissausscheidung im Urin nicht signifikant von gesunden Schwangeren. Bei Patientinnen mit mittelschwerer EPH-Gestose war der Unterschied dagegen bei $p < 0,05$ signifikant.

5.3. Harnkalikreinausscheidung

Folgende Tabelle zeigt die Werte für die Kalikreinausscheidung sämtlicher untersuchter Schwangerer:

SSW	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Gestose Index 0	2,67 3,65	0,66 0,58	0,93 0,65 2,51 3,69 2,70	5,03 0,91 5,85 0,10 1,26 0,40 1,27 1,26 1,28 3,75	1,96 3,87 4,91 1,68 1,26 7,77 2,72 1,96 7,50	0,70 2,74 3,64 5,71 2,35 1,50 0,87	0,84 3,64 5,71 2,10 3,09 0,87	2,09 2,35 1,50 0,87	0,85 2,35 1,50 0,87	2,32 1,50 0,87	0,87
$\bar{x}$	3,16	0,62	2,09	2,00	4,84	2,42	2,95	3,30	1,81	1,56	0,87
$\bar{x}$	2,92 $\pm$ 2,70					2,57 $\pm$ 1,87					
Gestose Index 1	15,70 1,66	4,14	8,47 2,15 9,94 2,07 5,68	6,47 1,87 0,77 0,66	2,99 8,38 1,92	5,05 8,32 0,87 6,13 1,60 1,00 1,68 3,97 2,90 1,37 1,68 1,87	2,21 0,87 1,60 1,58 1,40 5,58	2,11 0,35 3,59 1,29	0,35 3,59 1,29	4,59	
$\bar{x}$	8,68	4,14	5,66	2,44	4,43	4,31	1,85	2,59	1,74	4,59	
$\bar{x}$	4,86 $\pm$ 4,25					2,84 $\pm$ 2,06					
Gestose Index 2	0,84		0,40		4,80 5,80 0,88	0,43	1,02		0,29		
$\bar{x}$	0,84		0,40		3,82	0,43	1,02		0,29		
$\bar{x}$	2,54 $\pm$ 2,54					0,58 $\pm$ 0,38					
Gestose Index 3				5,59			0,59	0,69			
$\bar{x}$				5,59			0,64	0,07			
Gestose Index 4							3,57				

5.3.1. Patientinnen mit Gestose-Index 0

Bei den 68 Patientinnen, die keine Gestosesymptome aufwiesen, also als gesund anzusehen waren, wurde eine durchschnittliche Harnkallikreinausscheidung von 2,716 U/24 h gemessen, wobei individuell ausserordentlich grosse Schwankungen registriert wurden.

Der niedrigste Wert lag bei 0,1 U/24 h, der höchste bei 11,68 U/24 h.

Bei Aufgliederung der Schwangeren in Gestationsaltersgruppen ergaben sich folgende Werte:

SSW	30 - 34	35 - 40
n	28	40
Harnkallikreinausscheidung (U/24 h)	$2,92 \pm 2,7$	$2,57 \pm 1,87$

Der sich in dieser Tabelle ergebende Unterschied in der Harnkallikreinausscheidung ist nicht signifikant. ($p > 0,05$)

5.3.2.. Patientinnen mit Gestose-Index 1 - 4

Die durchschnittliche Harnkallikreinausscheidung aller Patientinnen mit Gestosesymptomen (Gestose-Index 1 - 4) betrug 3,28 U/24 h.

Bei dieser Zusammenstellung sind je eine Patientin aus Gruppe 2 und 3 nicht berücksichtigt, da sie wegen ihrer Ödeme mit Lasix^R (Furosemid) behandelt wurden und deshalb ihre Kallikrein- und Elektrolytausscheidung gesondert betrachtet werden müssen.

Aufgegliedert in die einzelnen Gestosegruppen ergab sich folgende durchschnittliche Harnkallikreinausscheidung:

Gestose-Index	1	2	3	4
n	36	8	3	1
Harnkallikreinausscheidung (U/24h)	$\begin{matrix} 3,68 \\ \pm 3,27 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 1,81 \\ \pm 2,18 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 2,29 \\ \pm 2,85 \end{matrix}$	3,57

Statistisch betrachtet unterscheiden sich weder die einzelnen Gestosegruppen untereinander noch ist zwischen gesunden Schwangeren und Gestosepatientinnen ein signifikanter Unterschied in der Höhe der Harnkallikreinausscheidung erkennbar ($p > 0,05$) .

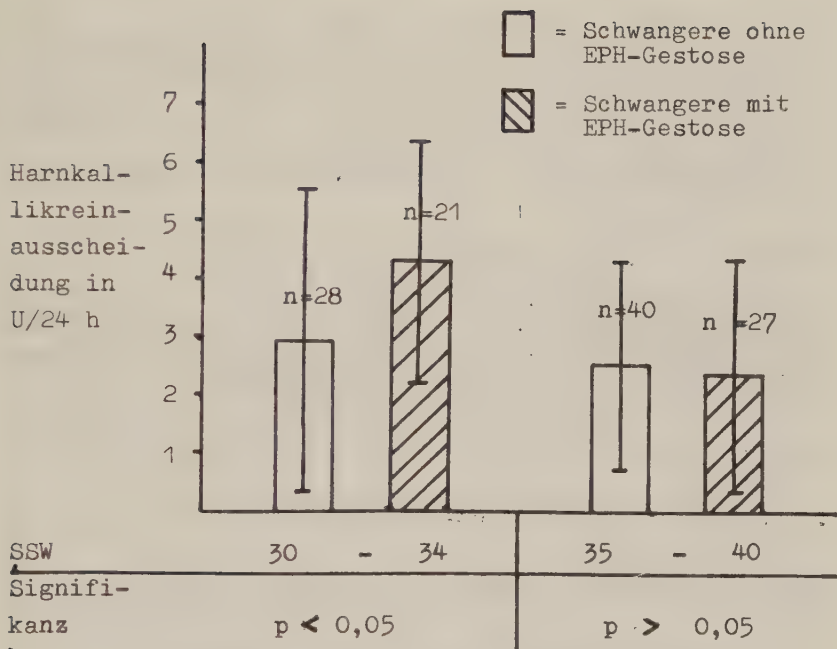
5.3.3. Harnkallikreinausscheidung bei EPH-Gestose im Verlauf der Schwangerschaft

Bei gesonderter Betrachtung der Harnkallikreinausscheidung von Patientinnen mit Gestosesymptomen (Gestose-Index 1 - 4), aufgeschlüsselt nach dem Gestationsalter, ergaben sich folgende Durchschnittswerte:

Gestose-Index	1		2		3	
Gestationsalter (SSW)	30-34	35-40	30-34	35-40	30-34	35-40
n	15	21	5	3	1	2
Harnkallikrein- ausscheidung (U/24 h)	4,60 $\pm 2,06$	2,74 $\pm 2,09$	4,71 $\pm 2,54$	0,58 $\pm 0,38$	5,59 -	0,64 -
Signifikanz $p < 0,05$	ja		ja		-	-

Gestose-Index	4		1 - 4		0	
Gestationsalter (SSW)	30-34	35-40	30-34	35-40	30-34	35-40
n	0	1	21	27	28	40
Harnkallikrein- ausscheidung (U/24 h)	-	3,57	4,34 $\pm 2,12$	2,39 $\pm 2,14$	2,92 $\pm 2,70$	2,57 $\pm 1,87$
Signifikanz $p < 0,05$	-		ja		nein	

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass die durchschnittliche Harnkallikreinausscheidung zwischen der 30. und 34. SSW in allen Gestose-Gruppen signifikant (um 48,6 %) höher als bei gesunden Schwangeren dieses Gestationsalters. Gegen Ende der Schwangerschaft besteht dieser Unterschied nicht mehr.



5.4. Harnvolumen

Signifikante Unterschiede im Harnvolumen der einzelnen Gestosegruppen untereinander und zwischen gesunden Schwangeren und Gestose-Patientinnen konnten nicht beobachtet werden, auch nicht unter Berücksichtigung des Gestationsalters (siehe Tabelle auf nächsten Seite),

5.5. Serum-Elektrolyte, Harnstoff-N und Kreatinin

Auch bei diesen Parametern konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Kollektiven fest-

gestellt werden (siehe auch Tabelle) .

Die Harnstoff-N - und die Kreatininkonzentration im Serum zeigen in unserem Patientengut zwar eine Tendenz zu höheren Werten, je schwerer die Gestose ist. Diese Aussage lässt sich aber statistisch nicht absichern.

Klinische und klinisch-chemische Werte bei EPH-Gestose

n	28	40	15	21	5	3
Gestose-Index	0		1		2	
Gestationsalter	30-34	35-40	30-34	35-40	30-34	35-40
Harnvolumen	1060,0 ±390,2	1074,0 ±327,7	1129,3 ±461,4	1063,8 ±299,9	1104,0 ±556,2	1270,0 ±225,2
RR _{diast.}	73,6 ±7,02	73,6 ±8,30	71,9 ±8,90	76,6 ±6,40	86,0 ±6,5	90,0
K ⁺ Serum	3,71 ±0,27	3,92 ±0,49	3,72 ±0,55	3,83 ±0,63	3,62 ±0,22	3,57 ±0,31
Na ⁺ Serum	128,7 ±3,75	130,9 ±8,32	131,2 ±6,21	126,7 ±5,88	126,2 ±3,56	127,6 ±5,13
Hst.-N	9,04 ±4,5	9,00 ±3,06	8,26 ±2,01	9,57 ±2,44	9,00 ±4,00	9,33 ±4,00
Kreat.	0,69 ±0,08	0,73 ±0,12	0,74 ±0,15	0,73 ±0,12	0,73 ±0,05	0,79 ±0,07
K ⁺ Urin	41,2 ±20,9	40,23 ±15,3	44,0 ±16,3	37,60 ±12,5	27,20 ±16,2	36,10 ±9,3
Na ⁺ Urin	162,6 ±64,0	145,2 ±46,3	152,9 ±70,8	149,7 ±48,4	134,5 ±29,8	135,6 ±28,3
Eiweiss Urin	192,5 ±90,9	177,4 ±80,4	180,8 ±66,0	208,4 ±96,1	286,9 ±62,3	209,5 ±38,1

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

Gestose-Index	3		4		1 - 4	
Gestationsalter	30-34	35-40	30-34	35-40	30-34	35-40
SSW						
n	1	2	-	1	21	27
Harnvolumen	950,0	605,0	-	1860,0	1114,7 ±460,9	1082,2 ±345,1
RR _{diast.}	110	90	-	110	80,7 ±10,4	79,6 ±8,0
K ⁺ Serum	3,8	3,5	-	3,6	3,7 ±0,47	3,8 ±0,57
Na ⁺ Serum	125,0	127,5	- -	123,0	129,8 ±5,96	126,7 ±5,41
Hst.-N	8,0	7,5	- -	10,0	8,4 ±3,1	9,4 ±2,5
Kreatinin	0,63	0,81	-	1,0	0,73 ±0,13	0,75 ±0,12
K ⁺ Urin	46,6	47,6	-	22,3	40,2 ±17,1	37,7 ±12,1
Na ⁺ Urin	98,8	95,7	-	212,1	146,0 ±62,2	146,4 ±47,6
Eiweiss _{Urin}	451,3	153,6	-	296,9	224,6 ±91,2	207,7 ±88,0

5.6 Elektrolytausscheidung im Harn

Die Kaliumausscheidung im Harn ist bei EPH-Gestose-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Schwangeren nicht signifikant verändert ($p > 0,05$) .

Die Natriumausscheidung im Urin ist dagegen bei EPH-Gestose-Patientinnen deutlich gegenüber gesunden Schwangeren herabgesetzt ($p < 0,05$) .

5.7. Korrelationen

Bei gesunden Schwangeren und auch noch bei Schwangeren mit Gestose-Index 1 lässt sich ein Zusammenhang (s. Tabelle im Anhang) zwischen Harnvolumen und Natriumausscheidung nachweisen ($r = 0,5374$ bzw. $0,4183$) .

Bei den Patientinnen mit schwereren Gestosen ist diese Korrelation nicht mehr vorhanden ($r = 0,2144$ bzw. $0,1343$) .

Sonstige signifikante Korrelationen, insbesondere im Zusammenhang mit der Harnkallikreinausscheidung, konnten nicht beobachtet werden.

5.8 Harnkallikreinausscheidung bei EPH-Gestose nach Furosemid-Behandlung

Zwei Patientinnen unseres Kollektivs wurden wegen ihrer ausgeprägten Ödeme mit Lasix^R (Furosemid) behandelt.

Eine Patientin (33. SSW, 24-Std.-Urin 1380 ml, ausgeprägte Ödeme an Armen und Beinen, RR 130/100 mm Hg, Gestose-Index 2) wurde ambulant mit insgesamt 40 mg Lasix^R während der Sammelperiode behandelt.

Im 24-Std.-Urin dieser Patientin wurde eine Kalikreinmenge von 15,53 U gemessen.

Die zweite Patientin (30. SSW, 24-Std.-Urin 2100 ml, ausgeprägte generalisierte Ödeme, RR 170/85 mm Hg, Gestose-Index 3) wurde stationär behandelt und bekam während der 24-stündigen Sammelperiode ebenfalls 40 mg Lasix^R verabreicht.

Im 24-Std.-Urin dieser Patientin wurde eine Kalikreinmenge von 25,14 U gemessen.

Bei einer durchschnittlichen Kalikreinausscheidung von 1,81 U/24 h in Gestose-Index 2 und 2,29 U/24 h in Gestose-Index 3 lag die Harnkalikreinausscheidung von Patientin Nr. 1 um den Faktor 9 und von Patientin Nr. 2 sogar um den Faktor 11 höher als der jeweilige Durchschnittswert ihrer Gruppe.

6. Diskussion

6.1. Die Harnkalikreinausscheidung bei normal verlaufender Schwangerschaft

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Harnkalikreinausscheidung gesunder Schwangerer (d. h. von Frauen ohne klinische Zeichen einer EHG-Gestose) gegenüber gesunden, nicht schwangeren Frauen unverändert ist.

Die mittlere Harnkalikreinausscheidung gesunder Nichtschwangerer liegt zwischen 0,44 und 6,16 mU/ml (20) . Lediglich bei 4 der insgesamt 68 untersuchten gesunden Schwangeren lag die harnkalikreinausscheidung ausserhalb dieses Normbereichs und zwar bei

Pat. 1 : 0,08 mU/ml

Pat. 2 : 6,37 mU/ml

Pat. 3 : 7,84 mU/ml

Pat. 4 : 8,60 mU/ml

Aus den anamnestischen Angaben ergab sich jedoch keinerlei Anhalt dafür, dass diese "pathologischen" Werte mit der Schwangerschaft in Zusammenhang stehen könnten.

Die registrierten grossen individuellen Schwankungen der Harnkalikreinausscheidung treten bei Nichtschwangeren ebenso auf (20) und sind deshalb nicht als schwangerschaftsspezifisch zu betrachten.

Die Menge des im Harn ausgeschiedenen Kalikreins blieb bei normal verlaufenden Schwangerschaften in dem von uns untersuchten Zeitraum (zwischen 30. und 40. SSW)

praktisch unverändert.

Damit wird die Harnkallikreinausscheidung von den physiologischen Veränderungen, denen der Körper einer gesunden schwangeren Frau unterworfen ist, offensichtlich nicht betroffen. Daraus ergibt sich auch, dass die Höhe der Harnkallikreinausscheidung in der gesunden Schwangerschaft unabhängig ist von den schwangerschaftsspezifischen Veränderungen wie z.B. der Nierenfunktion und -durchblutung, der Aldosteronausscheidung und dem Spiegel der in der Plazenta gebildeten Hormone.

Signifikante Korrelationen zwischen den von uns gemessenen Parametern (klinisch-chemische), die alle im Normbereich lagen, und der Harnkallikreinausscheidung wurden von uns auch nicht beobachtet.

6.2. Die Harnkallikreinausscheidung bei EPH-Gestose

Bei den von uns untersuchten Schwangeren mit EPH-Gestosen der Schweregrade 1 - 3 (leichte EPH-Gestosen) lagen alle klinisch-chemischen Parameter, die Aussagen hinsichtlich der Nierenfunktion erlauben, im Normbereich. Lediglich die definitionsgemäss zum Krankheitsbild der EPH-Gestose gehörenden Symptome (Blutdruck, Eiweissausscheidung im Urin) waren erhöht.

Eine anhand der üblichen klinisch-chemischen Parameter messbare Einschränkung der Nierenfunktion, wie sie bei schweren EPH-Gestosen (ab Schweregrad 4) gefunden wird, konnte also bei den von uns untersuchten EPH-Gestosen nicht nachgewiesen werden.

Die mittlere Harnkallikreinausscheidung aller Patientinnen mit EPH-Gestose zwischen der 30. und 40. SSW

unterschied sich nicht signifikant von der mittleren Harnkallikreinausscheidung gesunder Schwangerer im gleichen Schwangerschaftszeitraum. Auch beim Vergleich der einzelnen Gestosegrade untereinander liess sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Diese Beobachtung könnte bedeuten, dass bei der Genese der leichten und mittelschweren EPH-Gestosen das renale Kallikrein-Kinin-System weder kausal noch konsekutiv beteiligt ist. Die Harnkallikreinausscheidung wäre demnach kein empfindlicherer Indikator für den Nachweis einer EPH-Gestose bzw. für Nierenfunktionsänderungen bei EPH-Gestose als die üblicherweise dazu herangezogenen klinischen und klinisch-chemischen Parameter.

Betrachtet man **jedoch** die Harnkallikreinausscheidung von Patientinnen mit EPH-Gestose hinsichtlich des Gestationsalters, so fällt auf, dass unabhängig vom Schweregrad der EPH-Gestose zwischen der 30. und 34. SSW die Harnkallikreinausscheidung sowohl gegenüber gesunden Schwangeren als auch im Vergleich mit Graviden mit EPH-Gestose höheren Gestationsalters (35. - 40. SSW) signifikant erhöht ist ($p < 0,05$) .

Während der letzten fünf SSW unterschieden sich die gefundenen Harnkallikrein-Werte bei EPH-Gestosen weder von denen Nichtschwangerer noch von denen "gesunder" Gravider. Bei Schwangeren ohne EPH-Gestose konnte bei gleicher Einteilung in Gestationsaltersgruppen kein Unterschied in der Harnkallikreinausscheidung beobachtet werden.

Dieses Ergebnis ist besonders bemerkenswert, da alle anderen von uns untersuchten Parameter während der letzten 10 Schwangerschaftswochen sowohl bei Gestose-Patientinnen als auch bei gesunden Schwangeren keine signifikante Änderung zeigten. Lediglich der diastolische

Blutdruck tendierte bei Gestose-Patientinnen gegen Ende der Schwangerschaft zu höheren Werten (nicht signifikant bei $p < 0,05$) .

Es stellt sich die Frage, inwieweit methodische Fehler in der Anlage und Durchführung unserer Untersuchung zu diesem Ergebnis beigetragen haben.

6.2.1. Auswahl der Patienten

Durch die heute übliche intensive Überwachung der Schwangerschaft werden in der Regel EPH-Gestosen schon in ihrer Anfangsphase erkannt, die Behandlung setzt schon beim ersten Auftreten der Symptome ein und schwere EPH-Gestosen sind deshalb heute nur noch selten zu sehen. Eine Eklampsie trat z.B. während des Zeitraums unserer Untersuchung in der II. Frauenklinik überhaupt nicht auf.

Kamen schwere EPH-Gestosen in die Klinik und wurden als Notfälle stationär aufgenommen, setzten sofort therapeutische Massnahmen ein und die Patientinnen fielen für unsere Untersuchung aus.

Unser Kollektiv setzte sich rein zufällig zusammen, d.h. es wurde keinerlei Auswahl hinsichtlich der Gestosesymptome oder des Schweregrades der Gestose getroffen. Auch andere Faktoren, die gestosefördernd wirken, wie z.B. junge Schwangere, Erstgebärende usw., blieben bei der Auswahl des Kollektivs unberücksichtigt. Die Verteilung auf die verschiedenen Gestationsaltersstufen ergab sich ebenfalls rein zufällig.

6.2.2. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Bei Untersuchungen im 24-St.-Urin werden die Messergebnisse naturgemäss durch Fehler beim Sammeln des Urins mehr oder weniger stark beeinflusst. Um diese Fehlermöglichkeiten möglichst klein zu halten, wurde bei stationär behandelten Patientinnen das Sammeln des Urins vom Pflegepersonal überwacht.

Von den ambulant behandelten Schwangeren wurden Ausländerinnen ohne ausreichende deutsche Sprachkenntnisse sowie Patientinnen, die nicht kooperationsbereit waren, nicht in die Untersuchung aufgenommen.

Brachten Frauen ausserhalb des Normbereichs (900 - 1500 ml) liegende Urinmengen mit, wurden sie um erneutes Sammeln gebeten bzw. bei nicht zu erklärenden Diskrepanzen nicht in die Auswertung mit einbezogen. Jede Patientin wurde über die Bedeutung eines exakten Sammelns des Urins aufgeklärt und bekam darüberhinaus noch eine ausführliche "Anleitung zum Sammeln von 24-Std.Urin" ausgehändigt.

Bei allen Patientinnen mit EPH-Gestose wurden die Harnproben beim ersten Auftreten der typischen EPH-Gestosesymptomatik gewonnen. Man kann daher davon ausgehen, dass die von uns gewonnenen Ergebnisse von der Dauer der bestehenden EPH-Gestose unabhängig sind.

Da die Harnproben vor dem Beginn einer diätetischen oder medikamentösen Behandlung der EPH-Gestose gesammelt wurden, sind auch nahrungsbedingte bzw. pharmakologische Einflüsse auf die Harnkallikreinausscheidung auszuschliessen. Dass z.B. Natriumrestriktion in der Nahrung bzw. Gabe von Diuretika die Harnkallikreinausscheidung vermehren, ist bekannt (29). Die beiden mit Lasix^R behandelten Schwangeren in unserer Untersuchung wurden deshalb bei der Auswertung der Ergeb-

nisse nicht berücksichtigt.

6.2.3. Die Methode der Harnkallikreinbestimmung

Die Spezifität der spektrophotometrischen Kallikreinbestimmung im Urin nach Trautschold und Werle ist von Heutelbach nachgewiesen worden (20).

Dieser zeigte durch statistische Überprüfung der Methode und Vergleich mit anderen klinisch-chemischen Methoden, dass die spektrophotometrische Kallikreinbestimmung im Urin zu ausreichend zuverlässigen Resultaten führt. Sie entspricht noch dem heutigen Standard, wird in Zukunft aber wohl durch die von Mann e. a. (26) angegebene radioimmunologische Methode abgelöst werden.

Bei bestimmten Arbeitsgängen der Heutelbach'schen Methode treten systematische Fehler in besonderem Masse auf. So bleibt beim Bestimmen des Volumens nach der Dialyse immer ein kleiner Rest Urin im Dialysierbeutel zurück. Um diesen Fehler möglichst konstant zu halten, wurde als Dialysierschlauch immer derselbe Typ mit konstanter Länge von 15 cm verwendet. Ausserdem wurde das Dialysat bei sämtlichen Proben immer von der gleichen Person vom Dialysierbeutel in den Messzylinder umgefüllt.

Als grösster Unsicherheitsfaktor bei den Messungen erwies sich die Haltbarkeit des Pyrophosphatpuffers. Aus diesem Grund wurden möglichst viele Bestimmungen jeweils an einem Tag durchgeführt. Ausserdem wurde für jeden Tag, an dem Bestimmungen durchgeführt wurden, eine neue Pufferlösung hergestellt.

Da bei Abnahme der Kallikreinaktivität im Harn eine erhebliche Zunahme des Variationskoeffizienten, also eine Abnahme der Präzision, beobachtet wurde, führten wir - wie schon erwähnt - bei jedem Kallikreinwert unter 1 mU/ml eine Dreifachbestimmung durch und errechneten einen Mittelwert, der dann bei der Auswertung der Ergebnisse Verwendung fand.

Die Bedenken Heutelbachs, dass wegen der unterschiedlichen Eigenfarbe jedes Urins für jedes Küvettenpaar eine andere Transformationsstufe am Photometer eingestellt werden müsse und deshalb die Verwendung eines Enzymtestauswerters in Verbindung mit einem Küvettenwechselautomaten nur mit Einschränkung mögsei (20), bestätigten sich nicht. Bei unserer Untersuchung unterschieden sich die dialysierten Urine in keinem Fall so stark, dass die Transformationsstufe am Photometer geändert werden musste.

Nachdem methodische Fehler bei Anlage und Durchführung unserer Untersuchung weitgehend ausgeschlossen werden **können**, ist davon auszugehen, dass die Entwicklung einer EPH-Gestose zwischen der 30. und 34. SSW mit einer erhöhten Harnkallikreinausscheidung einhergeht. Bei späterer Manifestation klinischer Gestosezeichen findet sich hinsichtlich der Kallikreinmenge im Urin kein Unterschied zu Nichtschwangeren oder gesunden Schwangeren.

Eine eindeutige Erklärung für diese Beobachtung kann unter Berücksichtigung der gleichzeitig erhobenen klinischen und klinisch-chemischen Parameter sowie bekannter physiologischer Zusammenhänge nicht gegeben werden.

Denkbar wären jedoch Zusammenhänge zwischen Nierendurchblutung, Gestosegeschehen und Harnkallikreinausscheidung.

Im Verlauf der normal sich entwickelnden Schwangerschaft kommt es parallel zur Zunahme des Plasma- und Herzminutenvolumens zu einer Vergrößerung der Nierendurchblutung und des Glomerulusfiltrats um ca. 30 %, wobei die maximale Durchblutung etwa um die 32. SSW erreicht wird (38). Danach vermindern sich Glomerulusfiltrat und renaler Plasmastrom wieder und erreichen in den letzten Wochen vor der Geburt normale Werte (38). Bei gesunden Schwangeren ist, wie unsere Messungen zeigen, die Harnkallikreinausscheidung von diesen Durchblutungsveränderungen unabhängig, sie bleibt zwischen 30. und 40. SSW praktisch gleich.

Entwickelt sich jedoch eine Schwangerschaftstoxikose mit herabgesetzter Nierendurchblutung und vermindertem Glomerulusfiltrat sowie gesteigerter tubulärer Na-Retention, so könnte es, wie tierexperimentell gezeigt wurde (29), zu einer kompensatorischen Aktivierung des hypotensiven, durchblutungssteigernden und natriuretischen Kallikrein-Kinin-Systems der Niere kommen. Die Möglichkeit der Kompensation hängt danach vom Anfangswert der Nierendurchblutung ab: unterhalb eines bestimmten Wertes, wie er z.B. bei Reduktion der in etwa normalen Durchblutung zwischen der 35. und 40. SSW erreicht wird, wäre eine Adaptation nicht mehr möglich, wohl aber noch bei Einschränkung der an sich vermehrten Durchblutung zwischen der 30. und 34. SSW.'

Die vermehrte Harnkallikreinausscheidung zwischen der 30. und 34. SSW wäre also als Folge einer gestosebedingten Nierenminderdurchblutung anzusehen.

Bei Gestose-Patientinnen mit hohem Blutdruck wird eine verminderte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems gefunden (44). Ein kausaler Zusammenhang zwischen diesem System und dem Hypertonus konnte jedoch nicht ermittelt werden; vielmehr vermuten Weir e.a. (44), dass bei EPH-Gestose eine noch unbekannte Substanz gebildet wird, durch die die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mittelbar beeinflusst wird. Es wäre denkbar, dass eine ähnliche Substanz bei veränderter Nierendurchblutung mittelbar die Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems beeinflusst.

Unsere Untersuchungen geben keinen Hinweis auf eine ursächliche Beteiligung des renalen Kallikrein-Kinin-Systems an der Pathogenese der EPH-Gestose. Weder konnte eine Minderausscheidung von Harnkallikrein beim Gestosesymptom Hypertonie beobachtet werden, noch wurde eine Korrelation zwischen klinischen bzw. klinisch-chemischen Gestosesymptomen und der Harnkallikreinausscheidung nachgewiesen.

6.3. Harnkallikreinausscheidung bei EPH-Gestose nach Furosemid-Behandlung

Croxatto konnte an Ratten zeigen, dass nach Gabe von Furosemid (Lasix^R) die Harnkallikreinausscheidung bei normotonen Tieren um 150 bis 200 %, bei Ratten mit Bluthochdruck sogar um 200 bis 600 % ansteigt (47). Unsere Beobachtung, dass zwei mit Furosemid behandelte Schwangere - eine davon mit einem Blutdruck von 170/85 - extrem hohe Kallikreinmengen ausschieden, kann als Bestätigung der tierexperimentellen Ergebnisse am Men-

schen gelten.

7. Zusammenfassung

Bei 68 gesunden Schwangeren und 50 Schwangeren mit klinischen EPH-Gestosezeichen (Gestose-Index 1 - 4) wurden zwischen der 30. und 40. Schwangerschaftswoche im Serum Natrium, Kalium, Harnstoff-N und Kreatinin, im Urin Natrium, Kalium, Eiweiss und Kallikrein bestimmt.

In einer normal verlaufenden Schwangerschaft bleibt die Kallikreinausscheidung im Urin zwischen der 30. und 40. Schwangerschaftswoche konstant, sie ist gegenüber gesunden Nichtschwangeren nicht signifikant verändert.

Die Harnkallikreinausscheidung bei Patientinnen mit EPH-Gestose ist zwischen der 30. und 34. Schwangerschaftswoche höher, zwischen der 35. und 40. Schwangerschaftswoche auf gleichem Niveau wie die durchschnittliche Kallikreinausscheidung gesunder Schwangerer. Ein Zusammenhang mit veränderter Nierendurchblutung wird diskutiert.

Die Kallikreinausscheidung im Urin ist unabhängig vom Charakter und Schweregrad der EPH-Gestose.

Tierexperimentelle Ergebnisse, wonach bei Gaben von Diuretika extrem hohe Werte für die Harnkallikreinausscheidung gefunden wurden, konnten am Menschen bestätigt werden.

Korrelation zwischen der Harnkallikreinausscheidung und anderen, üblicherweise für die Beurteilung der Nierenfunktion herangezogener klinisch-chemischer

Parameter wurde nicht gefunden.

Die Messung der renalen Kallikreinausscheidung ist nicht geeignet, das Vorliegen bzw. den Schweregrad einer EPH-Gestose näher zu bestimmen.

8. Literaturverzeichnis

- 1.) Abe, K., Seino, M.: Urinary kallikrein excretion and sodium metabolism in hypertension, in: Chemistry and biology of the kallikrein-kinin system in health and disease, edited by J.J. Pisano and K. F. Austen. Fogarty International Center, Proceedings No. 27, Washington D.C., US Gov. Print Off.
- 2.) Adetuyibi, A., Mills, I.H.: Relation between urinary kallikrein and renal function, hypertension and excretion of sodium and water in man.
Lancet 2: 203, (1972)
- 3.) Bevan, D.R., Macfarlane, A.A., Mills, I.H.: The dependance of urinary kallikrein excretion on renal artery pressure. J. of physiol., 241, 34-35 (1974)
- 4.) Croxatto, H.R., San Martin, M.: Kallikrein-like activity in the urine of renal hypertensive rats,
Experientia 26: 1216 (1970)
- 5.) Croxatto, H.R., Roblero, J., Garcia, R.: Effect of Furosemide upon urinary kallikrein excretion.
Agents and Actions vol. 3/5, 267 - 271 (1973)
- 6.) Davies, A.M.: Geographical Epidemiology of the toxemia of pregnancy. Israel. J. Med. Sciences, vol. 7, 6753 - 821 (1971)
- 7.) Demers, L.M. Gabbe, S.G.: Placental prostaglandin level in pre-eclampsia, Am. J. Obstet. Gynecol., S.137
1. September 1976

- 8.) Dobler, U., Renold, Ph.: Die Aussagekraft des pränatal bestimmten Gestose-Index auf die postnatale Prognose des Kindes, Ch. Rippert/ E.T. Rippmann (eds.), 5. Meeting der Organisation Gestose, Okt. 1972, Aarau, Hans Huber Publishers (1972)
- 9.) Elliot, A.H., Nuzum, F.R.: The urinary excretion of a depressor substance in arterial hypertension (Kallikrein of Frey and Kraut), Endocrinology 18: 462 (1934)
- 10.) Fiedler, F.: Kallikrein-Enzymologie, Fortschrittsbericht des SFB 51, 98 (1977)
- 11.) Frey, E.K., Kraut, H., Werle, E.: Kallikrein, F. Enke, Stuttgart (1950)
- 12.) Frey, E.K., Kraut, H., Werle, E.: Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren, F. Enke, Stuttgart (1968)
- 13.) Friedberg, V., Hochuli, E.: Die schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen, in Käser, Friedberg, Gynäkologie und Geburtshilfe Band 2, Thieme, Stuttgart (1967)
- 14.) Friedberg, V.: On perinatal mortality in pre-eclampsia German med. monthly 11, 15 - 19, (1966)
- 15.) Friedberg, V.: Aktuelle Überlegungen zur Pathogenese, Einteilung und Terminologie der EPH-Gestose. Z. f. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 37, 67-76 (1977)

- 16.) Goecke, C.: Lehrbuch der Geburtshilfe, Urban & Schwarzenberg, München (1974)
- 17.) Goecke, C., Schwabe, G.: Vorschlag einer Stadieneinteilung der Gestose, Zbl. Gyn., 87, 1439 (1965)
- 18.) Greco, A.V., Porcelli, G., Croxatto, H.R.: Ipertensione arteriosa e callicreina urinaria. Minerva Med. 65: 305 (1974)
- 19.) Griswold, D.M., Cavanagh, D.: Eclampsia and the weather. Am. J. Obstet. and Gyn., 91, 847-851 (1965)
- 20.) Heutelbach, H.: Die spektrophotometrische Bestimmung des Harnkallikreins beim Menschen, Dissertation, München (1971)
- 21.) Janisch, H.: Morphogenet. u. fkt. Veränderungen bei EPH-Gestose, Z.f. Geburtshilfe und Gynäkologie, 173: 266-304, 174: 107-127 (1970, 1971)
- 22.) Keiser, H.R., e.a.: siehe unter 1.) Abe, K., e.a.
- 23.) Keiser, H.R., Geller, R.G., Margolius, H.S., Pisano, J.J. Urinary kallikrein in hypertensive animal models Fed. Proc. 35, 199 - 202 (1976)
- 24.) Mall-Häfeli, M.: Sozialmedizinische Aspekte der EPH-Gestose, in "EPH-Gestosis", s. unter 8.)
- 25.) Mann, K., Geiger, R., Werle, E.: A sensitive kinin liberating assay for kininogenase in rat urine, isolated glomeruli and tubules of rat kidney. Advances of Exp. Med. 70, 65 (1976)

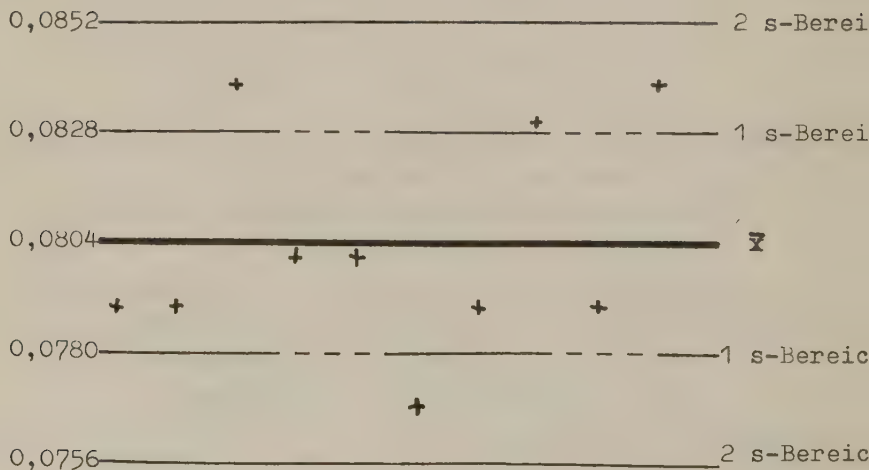
- 26.) Mann,K., Geiger,R.: Radioimmunoassay of human urinary kallikrein. Kininogenases - Kallikrein, Schatter, Stuttgart (1977)
- 27.) Margolius,H.S., Geller,R., Pisano,J.J., Sjoerdsma,A.: Altered urinary kallikrein excretion in human hypertension. Lancet 2: 1053 (1971)
- 28.) Margolius,H.S., Horwitz,D., Pisano,J.J.,Keiser,H.R.: Kallikrein excretion in hypertensive man. Circulation Res. Vol.35, 820 - 825 (1974)
- 29.) Margolius,H.S., Horwitz,D.,Pisano,J.J., Keiser,H.R.: Relationships among urinary kallikrein,mineralocorticoids and human hypertension disease. Fed. Proc. 203 - 206 (1976)
- 30.) Martius,G.: Lehrbuch der Geburtshilfe, 8. Auflage, Thieme, Stuttgart (1974)
- 31.) McGiff,J.C., Itskovitz,H.D., Terragno,A., Wong,P.: Modulation and mediation of the action of the renal kallikrein-kinin system by prostaglandins. Fed. Proc. 35, 175 - 180 (1976)
- 32.) Moriya,H., Pierce,J.V., Webster,M.E.: Structure and function of biologically active peptides Ann.N.Y. Acad. Sc. 104, 172 (1963)
- 33.) Nasjiletti,A., Colina-Chourio,J.: Interactions of mineralocorticoids, renal prostaglandins and the renal kallikrein-kinin system Fed. Proc. 35, 189 - 193 (1976)

- 34.) Nustad,K., Vaaje,K., Pierce,J.V.: Synthesis of kallikreins by rat kidney slices,
British J. Pharmacology 53, 229 - 234 (1975)
- 35.) Ørstavik,T.B., Nustad,K., Brandtzaeg,P., Pierce,J.V.
Cellular origin of urinary kallikrein
J. Histochem. and Cytochem. 24:1037-1039 (1976)
- 36.) Rippmann,E.T.: EPH-Gestose. Monographie, W. de Gruyter, Berlin (1972)
- 37.) Roblero,J.S., Croxatto,H.R.: Kininogenase activity in urine and perfusion fluid of isolated kidney. Acta Physiolog. Lat. amer. 23, 566
(1973)
- 38.) Schmidt,A.W.: Hypertonie und Pyelonephritis in der Schwangerschaft.
Therapiewoche S. 1043, Heft 12 (1973)
- 39.) Staudach,A.W.: Der Gestose-Index, ein Parameter zur Beurteilung des Risikogrades für Mutter und Kind. In "EPH-Gestosis", s. unter 8.)
- 40.) Trautschold,I., Werle,E.: Spektrophotometrische Bestimmung des Kallikreins und seiner Inaktivatoren,
Hoppe-Seylers Z. f. physiolog. Chemie,
S. 48, (1961)
- 41.) Trautschold,I.: Habilitationsschrift,
München (1965)
- 42.) Trautschold,I., Fritz,H., Werle,E.: Hypotensive peptides. Springer, New York, S.221 (1966)

- 43.) Webster, M.E., Gilmore, J.P.: Influence of Kallidin-10
on renal function.
Am. J. Physiology, 206, 714 (1964)
- 44.) Weir, R.J., Fraser, R., Lever, A.F., Morton, J.J.:
Plasma renin, renin substrate, angiotensin II,
and aldosterone in hypertensive disease of
pregnancy. Lancet, Febr. 10, 291 (1973)
- 45.) Zander, J.: Hochdruck zwischen Konzeption und
Kindheit. Ärztliche Fortbildung in Berlin
(1973)

Zehnfachbestimmung Eiweiss im Urin:

- $$\overline{x} = 0,0804 \text{ mg/100 ml};$$
- $$VK = 2,99 \% = 0,0024:$$

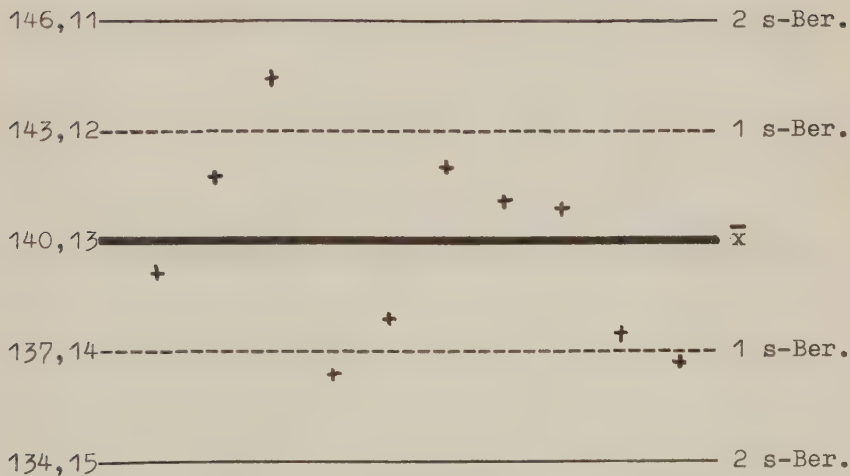


Zehnfachbestimmung Na^+ im Urin:

- 1.) 139,1 mVal/l
- 2.) 142,4 mVal/l
- 3.) 145,0 mVal/l
- 4.) 136,2 mVal/l
- 5.) 138,1 mVal/l
- 6.) 142,9 mVal/l
- 7.) 141,8 mVal/l
- 8.) 141,6 mVal/l
- 9.) 137,4 mVal/l
- 10.) 136,8 mVal/l

$$\bar{x} = 140,13 \text{ mVal/l};$$

$$\text{VK} = 2,13 \% = 2,99;$$

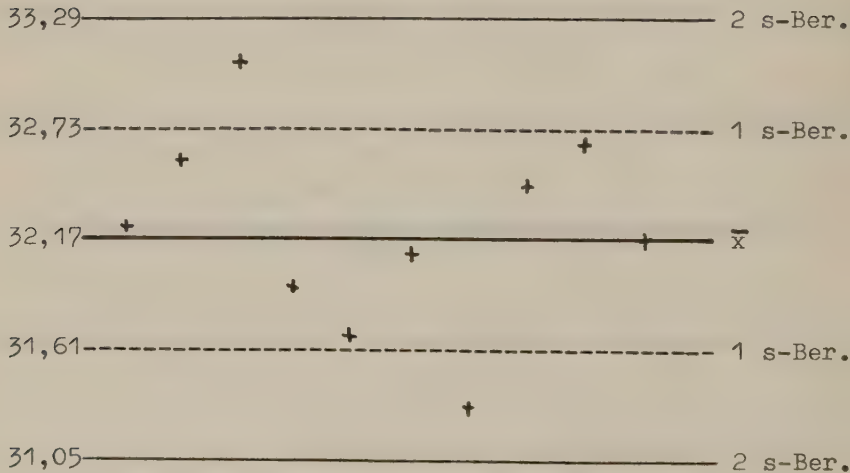


Zehnfachbestimmung Kalium im Urin:

- 1.) 32,2 mVal/l
- 2.) 32,6 mVal/l
- 3.) 33,1 mVal/l
- 4.) 31,8 mVal/l
- 5.) 31,6 mVal/l
- 6.) 32,0 mVal/l
- 7.) 31,2 mVal/l
- 8.) 32,4 mVal/l
- 9.) 32,7 mVal/l
- 10.) 32,1 mVal/l

$$\bar{x} = 32,17 \text{ mVal/l};$$

$$VK = 1,74 \% = 0,56;$$

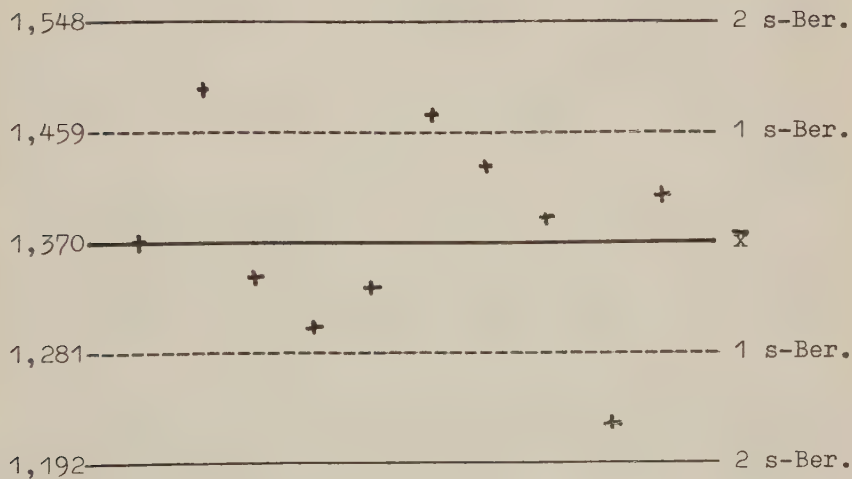


Zehnfachbestimmung Kallikrein im Urin:

- 1.) 1,37 U/24 h
- 2.) 1,50 U/24 h
- 3.) 1,34 U/24 h
- 4.) 1,29 U/24 h
- 5.) 1,33 U/24 h
- 6.) 1,47 U/24 h
- 7.) 1,44 U/24 h
- 8.) 1,38 U/24 h
- 9.) 1,20 U/24 h
- 10.) 1,40 U/24 h

$\bar{x} = 1,37 \text{ U/24 h};$

$VK = 6,45 \% = 0,089;$

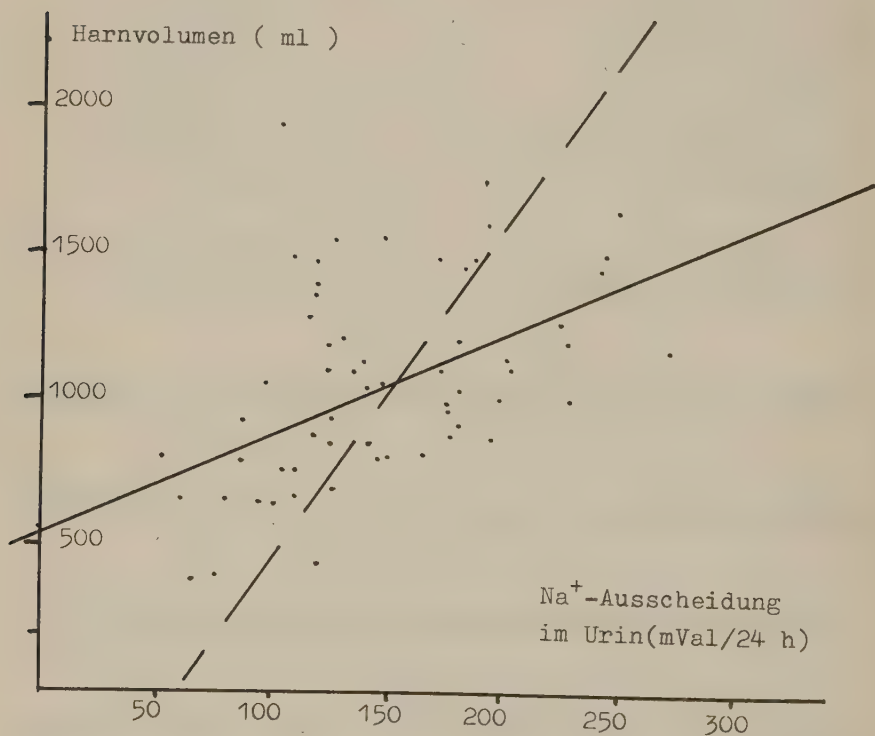


Korrelation Harnvolumen/ Na^+ -Ausscheidung im Urin
von gesunden Schwangeren (Gestose-Index 0) :

$n = 68;$

$p_{0,05} = 0,2387;$

Korrelationskoeffizient $r = 0,5374;$



Streudiagramm zwischen Harnvolumen und Natriumaus-
scheidung im Urin mit den dazu errechneten Regressions-
geraden:

$$y = 0,0832x + 63,49;$$

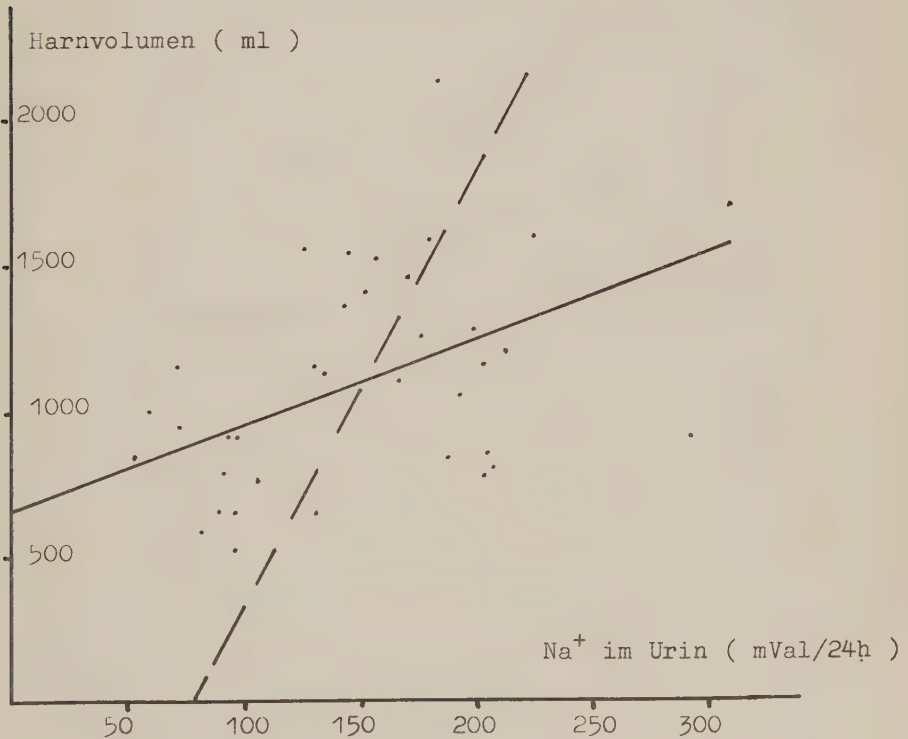
$$x = 3,47y + 539,79;$$

Korrelation Harnvolumen/ Na^+ im Urin bei Patientinnen
der Gestosegruppe 1:

$n = 36;$

$P_{0,05} = 0,3291;$

$r = 0,4182$



Streuungsdiagramm Harnvolumen und Na^+ im Urin mit den
dazu errechneten Regressionsgeraden:

$$y = 0,065 x + 80,16;$$

$$x = 2,68 y + 686,19;$$

Danksagung

Herrn Prof. Dr. K. Richter bin ich für die Themastellung sowie für seine grosse Unterstützung zu besonderem Dank verpflichtet.

Mein Dank gebührt weiterhin in ganz besonderem Masse Herrn Dr. H. P. Zach für seine Anregungen, seine grosse Hilfe, sein ständiges Interesse und seine wichtigen Ratschläge.

Lebenslauf

Am 7.5.1950 wurde ich als Sohn des Produktionsleiters Harry Peters und seiner Ehefrau Anna, geb. Abelshauser, in Steinhöring, Kreis Ebersberg, geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Kirchseeon, Kreis Ebersberg.

1961 trat ich in das Neusprachliche Gymnasium Grafing, Kreis Ebersberg, ein, an dem ich 1970 das Abitur bestand.

Von 1970 bis 1972 fuhr ich beim Norddeutschen Lloyd als Kadett und Offiziers-Assistent zur See.

Im Sommersemester 1972 begann ich an der Universität München mit dem Medizinstudium. Den 3. Teil der Ärztlichen Prüfung bestand ich am 23.5.1978. Die Approbation wurde mir am 15.6.1978 erteilt.

Von November 1978 bis Ende Dezember 1979 leistete ich meinen Wehrdienst als Geschwaderarzt beim 2. Schnellbootgeschwader in Olpenitz/Schleswig-Holstein ab.

Seit 1.1.1980 bin ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Bad Aibling tätig.

